

学校编码: 10384

分类号_____密级_____

学号: 20620111151505

UDC_____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

苯并五元杂环取代肟醚类Strobilurin
化合物的合成及其生物活性研究

Synthesis and Biological Activity of Benzo
5-Membered-Heterocyclic Substituted Oxime Ether
Strobilurin Compounds

谢 亚 强

指导教师姓名: 吐 松 副教授

专 业 名 称: 化 学 工 程

论文提交日期: 2014 年 5 月

论文答辩时间: 2014 年 5 月

学位授予日期: 2014 年 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2014 年 5 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

（ ） 1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

（ ） 2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

摘 要

芳基取代不饱和脞醚类杀菌剂烯脞菌酯 (Enoxastrobin) 是沈阳化工研究院于1997年开发的国内第一个高效、广谱、低毒的Strobilurin类杀菌剂, 并于2002年在国内上市。本论文基于生物等排原理, 以苯并五元杂环作为生物电子等排体代替烯脞菌酯中的反式苯乙烯结构, 通过该类脞醚类Strobilurin杀菌剂侧链进行修饰, 合成了苯并呋喃取代、苯并噻吩取代和吡啶取代三类脞醚类Strobilurin化合物。通过NMR (^1H 核磁共振波谱和 ^{13}C 核磁共振波谱)、MS (质谱) 和HRMS (高分辨质谱) 等测试手段对所合成的化合物进行了结构表征, 并对所合成的脞醚类化合物进行了生物活性测试。

(1) 以2-羟基苯甲醛衍生物为初始原料与氯丙酮反应合成1-(苯并呋喃-2-基)乙酮衍生物, 然后对其进行脞化、烷基化、胺解等反应合成苯并呋喃取代脞醚类Strobilurin化合物。

(2) 以2-氯苯甲醛衍生物为初始原料与乙硫醇反应合成2-乙硫基苯甲醛衍生物, 然后与氯丙酮反应合成1-(苯并噻吩-2-基)乙酮衍生物, 最后对其进行脞化、烷基化、胺解等反应合成苯并噻吩取代脞醚类Strobilurin化合物。

(3) 以2-溴苯甲醛衍生物为原料与叠氮化钠反应合成2-氨基苯甲醛衍生物, 再与三氟乙酸酐反应合成2,2,2-三氟-N-(2-甲酰基苯基)乙酰胺衍生物, 然后与氯丙酮反应合成1-(1H-吡啶-2-基)乙酮衍生物, 最后对其进行脞化、烷基化、胺解等反应合成吡啶取代脞醚类Strobilurin化合物。

(4) 生物活性测试结果表明, 所合成的三个系列脞醚类Strobilurin化合物对测试靶标具有很好的广谱抑菌活性: 苯并呋喃取代脞醚类Strobilurin化合物尤其对稻瘟病(RB)、灰霉病(GM)、小麦白粉病(WPM)、黄瓜炭疽病(CA)和玉米锈病(CR)表现出优异的抑菌活性, 其中活性基团为甲氧基丙烯酸甲酯的化合物抑菌活性最为突出; 苯并噻吩取代脞醚类Strobilurin化合物对稻瘟病(RB)、灰霉病(GM)、小麦白粉病(WPM)、黄瓜炭疽病(CA)和玉米锈病(CR)表现出突出的抑菌活性, 尤其对黄瓜炭疽病(CA)和玉米锈病(CR)表现出优于烯

脲菌酯的抑菌活性；吡啶取代脲醚类Strobilurin化合物尤其对稻瘟病（RB）、灰霉病（GM）、小麦白粉病（WPM）、黄瓜炭疽病（CA）和玉米锈病（CR）表现出优异的抑菌活性。

关键词：苯并五元杂环；脲醚；Strobilurin；抑菌活性

厦门大学博硕士论文摘要库

ABSTRACT

The aryl-substituted unsaturated oxime ether fungicide Enoxastrobin, which was the first domestic high efficiency, broad-spectrum and low toxicity strobilurin fungicide, was developed by the Shenyang Institute of Chemical Industry in 1997 and was appeared on the domestic market in 2002. In order to modify the side chain of oxime ether strobilurin fungicide, benzo five-membered heterocyclic structure was used to stabilize the *E*-styryl group in Enoxastrobin based on the principle of bioisosterism. Benzofuran substituted, benzothiophene substituted and indole substituted oxime ether strobilurin compounds were synthesized and characterized by NMR, MS and HRMS in this thesis. The structure–activity relationship of these three series target compounds was also studied.

(1) 2-Hydroxybenzaldehyde derivatives as the starting materials, were reacted with 1-chloropropan-2-one to afford 1-(benzofuran-2-yl)ethanone derivatives, respectively. Then, the target benzofuran substituted oxime ether strobilurin compounds were afforded through a series of stepwise reactions using 1-(benzofuran-2-yl)ethanone derivatives as intermediates.

(2) 2-Chlorobenzaldehyde derivatives as the starting materials, were reacted with ethanethiol to afford 2-(ethylthio)-benzaldehyde derivatives, respectively. Then, the target benzothiophene substituted oxime ether strobilurin compounds were afforded through a series of stepwise reactions using 2-(ethylthio)benzaldehyde derivatives as intermediates.

(3) 2-Bromobenzaldehyde derivatives as the starting materials, were reacted with sodium azide to afford 2-aminobenzaldehyde derivatives, respectively. Then, the target indole substituted oxime ether strobilurin compounds were afforded through a series of stepwise reactions using 2-aminobenzaldehyde derivatives as intermediates.

(4) The biological assay result indicated that these three series oxime ether strobilurin compounds all possessed excellent fungicidal activities against all the

tested fungi. Benzofuran substituted oxime ether strobilurin compounds exhibited effective fungicidal activity against RB, GM, WPM, CA and CR. Especially, all the synthesized benzofuran substituted methyl 3-methoxypropenoate oxime ethers showed substantial fungicidal activities against WPM, CA and CR. Benzothiophene substituted oxime ether strobilurin compounds owned effective fungicidal activity against RB, GM, WPM, CA and CR. Part of benzothiophene substituted oxime ether strobilurin compounds showed more potent fungicidal activity against CA and CR comparing with Enoxastrobin. Indole substituted oxime ether strobilurin compounds also possessed effective fungicidal activity against RB, GM, WPM, CA and CR.

Keywords: Benzo 5-membered-heterocyclic; Oxime ether; Strobilurin; Fungicidal activities

目 录

摘 要	I
ABSTRACT	III
第一章 绪 论	1
1.1 杀菌剂市场概况	1
1.2 Strobilurin 类杀菌剂研究进展	4
1.2.1 Strobilurin 类杀菌剂的发现	4
1.2.2 Strobilurin 类杀菌剂的研究进展	5
1.3 论文的研究意义及内容	14
1.3.1 研究意义	14
1.3.2 研究内容	15
第二章 苯并五元杂环取代脲醚类 Strobilurin 化合物的合成	17
2.1 主要试剂和仪器	17
2.1.1 主要试剂	17
2.1.2 主要仪器	20
2.2 活性中间体(<i>E</i>)-甲基 2-(2-(溴甲基)苯基)-2-甲氧基亚氨基乙酸甲酯的合成	20
2.3 苯并呋喃取代脲醚类 Strobilurin 化合物的合成	21
2.3.1 苯并呋喃取代脲醚类 Srtobilurin 化合物的合成路线	21
2.3.2 中间体 1-(苯并呋喃-2-基)乙酮衍生物 29 的合成	22
2.3.3 中间体(<i>E</i>)-1-(苯并呋喃-2-基)乙酮脲衍生物 30 的合成	25
2.3.4 目标产物苯并呋喃取代脲醚类化合物 31 的合成	27
2.3.5 目标产物苯并呋喃取代脲醚类化合物 32 的合成	36
2.3.6 合成的苯并呋喃取代脲醚类 Strobilurin 化合物结构及收率	42
2.4 苯并噻吩取代脲醚类 Strobilurin 化合物的合成	43

2.4.1	苯并噻吩取代脲醚类 Srtobilurin 化合物的合成路线	43
2.4.2	中间体 2-乙硫基苯甲醛衍生物 34 的合成	44
2.4.3	中间体 1-(苯并噻吩-2-基)乙酮衍生物 35 的合成	47
2.4.4	中间体(<i>E</i>)-1-(苯并噻吩-2 基)乙酮脲衍生物 36 的合成	49
2.4.5	目标产物苯并噻吩取代脲醚类化合物 37a ~ m 的合成	51
2.4.6	目标产物苯并噻吩取代脲醚类化合物 37n ~ u 的合成	58
2.4.7	合成的苯并噻吩取代脲醚类 Strobilurin 化合物结构及收率	62
2.5	吡啶取代脲醚类 Strobilurin 化合物的合成	64
2.5.1	吡啶取代脲醚类 Srtobilurin 化合物的合成路线	64
2.5.2	中间体 2-氨基苯甲醛衍生物 39 的合成	65
2.5.3	中间体 2,2,2-三氟- <i>N</i> -(2-甲酰基苯基)乙酰胺衍生物 40 的合成	70
2.5.4	中间体 1-(1 <i>H</i> -吡啶-2-基)乙酮衍生物 41 的合成	72
2.5.5	中间体(<i>E</i>)-1-(1 <i>H</i> -吡啶-2-基)乙酮脲 42 的合成	73
2.5.6	中间体 1-(1-甲基-吡啶-2-基)乙酮衍生物 43 的合成	75
2.5.7	中间体(<i>E</i>)-1-(1-甲基-吡啶-2-基)乙酮脲衍生物 44 的合成	77
2.5.8	目标产物吡啶取代脲醚类化合物 45a ~ m 的合成	79
2.5.9	目标产物吡啶取代脲醚类化合物 45n ~ u 的合成	86
2.5.10	合成的吡啶取代脲醚类 Strobilurin 化合物结构及收率	91
2.7	本章小结	92
第三章 苯并五元杂环取代脲醚类 Strobilurin 化合物的生物活性研究		93
3.1	生物活性测试方法	93
3.2	生物活性测试结果	95
3.2.1	苯并呋喃取代脲醚类 Strobilurin 化合物的生物活性测试结果	96
3.2.2	苯并噻吩取代脲醚类 Strobilurin 化合物的生物活性测试结果	100
3.2.3	吡啶取代脲醚类 Strobilurin 化合物的生物活性测试结果	102
3.3	本章小结	104
第四章 结 论		106

参考文献	108
附录 A 论文中合成的目标化合物编号及结构	117
附录 B 论文中合成的代表性化合物的 ^1H 和 ^{13}C NMR 谱图	126
攻读硕士学位期间发表学术论文情况	143
致 谢	144

厦门大学博硕士论文摘要库

Table of Contents

<u>Abstract in Chinese</u>	I
<u>Abstract in English</u>	III
<u>Chapter 1 Introduction</u>	1
<u>1.1 The Profile of Fungicide Market</u>	1
<u>1.2 The Research Progress of Strobilurin Fungicide</u>	4
1.2.1 The discovery of Strobilurin fungicide	4
1.2.2 The research progress of Strobilurin fungicide	5
<u>1.3 The Research Significance and Content</u>	14
1.3.1 Research significance	14
1.3.2 Research content	15
<u>Chapter 2 Synthesis of Benzo 5-Membered-Heterocyclic</u>	
<u>Substituted Oxime Ether Strobilurin Compounds</u>	17
<u>2.1 The Main Experimental Reagents and Structions</u>	17
2.1.1 The main experimental reagents	17
2.1.1 The main experimental reagents	20
<u>2.2 Synthesis of (<i>E</i>)-methyl 2-(2-(bromomethyl)phenyl)-2-methoxyiminoacetate</u>	20
<u>2.3 Synthesis of Benzofuran Substituted Oxime Ester Compounds</u>	21
2.3.1 The synthetic route of benzofuran substituted oxime ester compounds ..	21
2.3.2 Synthesis of the intermediate 1-(benzofuran-2-yl)ethanone derivatives 29	
.....	22
2.3.3 Synthesis of the intermediate (<i>E</i>)-1-(benzofuran-2-yl)ethanone oxime	
derivatives 30	25
2.3.4 Synthesis of the target benzofuran substituted oxime ether compound 31	

.....	27
<u>2.3.5 Synthesis of the target benzofuran substituted oxime ether compound 32</u>	
.....	36
<u>2.3.6 The structures and yields of benzofuran substituted oxime ether compounds</u>	
.....	42
<u>2.4 Synthesis of Benzo[b]thien Substituted Oxime Ester Compounds</u>	43
<u>2.4.1 The synthetic route of benzo[b]thien substituted oxime ester compounds</u>	
.....	43
<u>2.4.2 Synthesis of the intermediate 2-(ethylthio)benzaldehyde derivatives 34</u>	44
<u>2.4.3 Synthesis of the intermediate 1-(benzo[b]thiophen-2-yl)ethanone derivatives 35</u>	47
<u>2.4.4 Synthesis of the intermediate (<i>E</i>)-1-(benzo[b]thiophen-2-yl)ethanone oxime derivatives 36</u>	49
<u>2.4.5 Synthesis of the target benzo[b]thiophen substituted oxime ether compound 37a ~ m</u>	51
<u>2.4.6 Synthesis of the target benzo[b]thiophen substituted oxime ether compound 37n ~ u</u>	58
<u>2.4.7 The structures and yields of benzo[b]thiophen substituted oxime ether compounds</u>	62
<u>2.5 Synthesis of Indole Substituted Oxime Ester Compounds</u>	64
<u>2.5.1 The synthetic route of indole substituted oxime ester compounds</u>	64
<u>2.5.2 Synthesis of the intermediate 2-aminobenzaldehyde derivatives 39</u>	65
<u>2.5.3 Synthesis of the intermediate 2,2,2-trifluoro-<i>N</i>-(2-formylphenyl)-acetamide derivatives 40</u>	70
<u>2.5.4 Synthesis of the intermediate 1-(1<i>H</i>-indol-2-yl)ethanone derivatives 41</u>	72
<u>2.5.5 Synthesis of the intermediate (<i>E</i>)-1-(1<i>H</i>-indol-2-yl)ethanone oxime 42</u>	73
<u>2.5.6 Synthesis of the intermediate 1-(1-methy-indol-2-yl)ethanone derivatives 43</u>	75
<u>2.5.7 Synthesis of the intermediate (<i>E</i>)-1-(1-methy-indol-2-yl)ethanone oxime derivatives 44</u>	77

2.5.8 Synthesis of the target indole substituted oxime ether compound 45a ~ m	79
2.5.9 Synthesis of the target indole substituted oxime ether compound 45n ~ u	86
2.5.10 The structures and yields of indole substituted oxime ether compounds	91
2.7 Summary	92
Chapter 3 Biological Activity of Benzo 5-Membered-Heterocyclic	
Substituted Oxime Ether Strobilurin Compounds	93
3.1 Test Method of Biological Activity	93
3.2 The Result of Biological Activity	95
3.2.1 Biological activity result of benzofran substituted oxime ether compounds	96
3.2.2 Biological activity result of benzo[b]thien substituted oxime ether compounds	100
3.2.3 Biological activity result of indole substituted oxime ether compounds	102
3.3 Summary	104
Chapter 4 Conclusion	106
References	108
Appendix A Numbers and Structures of Synthesized Compounds	117
Appendix B ^1H and ^{13}C NMR Spectrum of some Representative Synthesized Compounds	126
List of publications	143
Acknowledgements	144

第一章 绪 论

为了抗御不断发生的抗性并取代那些对环境不利的高毒、高残留的农药品种,开发具有新颖结构和作用机制的新农药品种成为一项重大举措^[1]。天然产物因其结构的多样性而成为满足人类以上需求的源泉。拟除虫菊酯类杀虫剂便是以天然除虫菊酯为模型仿生合成的,它的诞生使人们坚信对天然化合物的模拟是创制新农药的一个有效途径^[2]。杀菌剂作为三大农药之一,其创制思路多样,但以天然产物为模型来创制新的杀菌剂确实十分令人瞩目。近三十年发展起来的甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂就是以Strobilurin类天然产物为先导化合物创制出来的^[3-9]。

Strobilurin类杀菌剂是一类高效、广谱、低毒且环境相容性好的杀菌剂,通过与细胞色素bc₁复合体的Q₀部位的结合抑制线粒体的电子传递,从而抑制真菌线粒体的呼吸,进而破坏其能量合成。因而该类杀菌剂对由鞭毛菌、子囊菌、担子菌和半知菌引起的病害均有很好的防效^[7]。Strobilurin类杀菌剂不仅具有新颖的作用机制、非常广泛的杀菌谱和良好的环境相容性,而且能使禾谷类作物保持绿色至收获前,从而提高了作物的产量和品质,这个优点是包括三唑类杀菌剂在内的其他杀菌剂所不具有^[10]。此外,此类杀菌剂的作用机制独特,与其它杀菌剂没有交互抗性,而且能在植物体内、土壤和水中快速降解,是一类极具发展潜力和市场活力的新型农用杀菌剂。

1.1 杀菌剂市场概况

从2001 ~ 2010年世界农药市场销售额(表1.1)中可以看出,2010年,世界作物用农药市场出现了恢复性增长,尽管只有1.16%的增长率,却向我们昭示:农药市场已成功走出了阴霾。更重要的是,这一增长提振了我们对农药市场的信心,激发了我们对未来农药市场的美好遐想和乐观憧憬^[10]。

表1.1 2001 ~ 2010年世界农药市场（亿美元）

Table 1.1 The world's pesticide market of 2001 ~ 2010 (billions of dollars)

年份	作物保护	同比（%）	非作物保护	同比（%）	合计	同比（%）
2001	257.60		41.30		298.90	
2002	251.50	-2.37	42.70	+3.39	294.20	-1.57
2003	267.10	+6.20	44.45	+4.10	311.55	+5.90
2004	307.25	+15.0	46.75	+5.17	354.00	+13.6
2005	311.90	+1.51	49.05	+4.92	360.95	+1.96
2006	304.25	-2.45	51.50	+4.99	355.75	-1.44
2007	333.90	+9.75	53.65	+4.17	387.55	+8.94
2008	404.75	+21.2	56.55	+5.41	461.30	+19.0
2009	378.60	-6.46	58.60	+3.63	437.20	-5.22
2010	383.00	+1.16	60.55	+3.33	443.55	+1.45

表1.2 2008 ~ 2009年世界排名前十位的农药类别的销售额（亿美元）

Table 1.2 The sales of the world's top ten pesticide category of 2008 ~ 2009
(billions of dollars)

排名	类别	2008年	2009年	增长率/%
1	除草剂 氨基酸类	69.48	54.05	-22.2
2	杀菌剂 甲氧基甲酸甲酯类	24.92	26.28	5.5
3	杀虫剂 新烟碱类	24.15	24.08	-0.3
4	杀虫剂 有机磷类	23.16	23.39	1.0
5	杀菌剂 SBI-三唑类	25.01	23.20	-7.2
6	除草剂 ALS-磺酰脲类	22.44	20.85	-7.1
7	杀虫剂 拟除虫菊酯类	20.33	20.78	2.2
8	除草剂 酰胺类	15.88	15.71	-1.1
9	杀虫剂 氨基甲酸酯	12.34	11.41	-7.5
10	除草剂 吡啶类	9.83	9.96	1.3

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库